

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

THÈSE

538

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

AUTHIER Jean-François

Né le 16 Juillet 1929, à Coulommiers (S.-&-M)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

L'HYPOTHYROIDISME CONGÉNITAL.

(À propos d'un cas)

Président : Mr. Jean BERNARD, Professeur.

Ets. GERMAIN
9, Rue Dupuytren
PARIS-VI^e
1959

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

AUTHIER Jean-François

Né le 16 Juillet 1929, à Coulommiers (S-&-M)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

L'HYPOMACCELERINEMIE CONGÉNITALE.

(A propos d'un cas)

Président : Mr. Jean BERNARD, Professeur.



Ets. GERMAIN
9, Rue Dupuytren
PARIS-VI^e
1959

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BROCC (P.),
 BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.),
 CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRE (R.),
 DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.),
 HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.), HEUYER (G.),
 LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.),
 LEVY-SOLAL (E.), LHERMITTE (J.), LIAN (C.),
 LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.),
 MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MULON (P.),
 OLIVIER (E.), RICHET (C.), STROHL (A.), TANON (L.),
 VELTER (E.).

DOYEN : Léon BINET,
 Membre de l'Institut.

ASSEESSEUR : Jean VERNE.

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education	
physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique	REDON (H.)
(Inst. G. Roussy)	
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
(Beaujon	SICARD (A.)
(Cochin	QUENU (J.)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu	MENEGAUX (G.)
(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P.)

Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
	(Broussais GENNES (L. de)
	(Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	(Hôtel-Dieu BARIETY (M.)
	(Lariboisière SOULIÉ (P.)
	(Pitié DREYFUS (G.)
	(St-Antoine KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (I.)
	(Baudelocque LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	(Port-Royal N...
	(Tarnier VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)

MM.

Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (ch. à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie & thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie & matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (ch. à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE,
PROFESSEURS AGREGES,
ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

	MM.
Anatomie	(CABROL (C.) (COUINAUD (C.) (OLIVIER (G.) (GAUTHIER-VILLARS (Melle P.)
Anatomie pathologique	(pr. s. ch. (BUSSER (F.) (GOUYGOU (Ch.) (ORCEL (L.) (PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.) (NEVOT (A.), pr. s. ch.
Bactériologie	(BARBIER (P.) (CHRISTOL (D.) (TOURNIER (P.) (DESGREZ (P.), pr. s. ch.
Biochimie médicale	(POLONOVSKI (J.), m. conf. (SCHAPIRA (G.), m. conf.
Biologie médicale	BOURLIERE (F.), m. conf.
Carcinologie	(DENOIX (P.) (MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (P.)
Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G.) (DAUSSET (J.)
	(COUJARD (R.), pr. s. ch.
Histologie	(MAROIS (M.) (RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	(BOYER (J.), pr. s. ch. (CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R.) (DUPONT (V.)
	(DEROBERT (L.), pr. s. ch.
Médecine légale	(HADENGUE (A.) (FOURNIER (E.) (GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)

	MM.
Neurologie	LHERMITTE (F.)
	(GRANJON (A.)
	(HERVET (E.)
	(LE LORIER (G.)
.Obstétrique	(MORIN (P.)
	(MUSSET (R.)
	(ROBEY (M.)
	(THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P.)
	(SARAUX (H.)
Orthopédie	(JUDET (R.)
	(RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	{ BRUMPT (L.C.), pr.s.ch.
	{ CHABAUD (A.)
	(BARCAT (J.)
	(BINET (J.-P.)
	(CAUCHOIX (J.)
	(CHATELIN (C.-L.)
	(DUBOST (Ch.)
	(DUBOST (Cl.)
Pathologie chirurgicale	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GERMAIN (A.)
	LAURENCE (G.), agr.per.
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	LOYGUE (J.)
	MERCADIER
	PERROTIN (J.)
	ROBERT (H.)
	THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
	(CROSNIER (J.)
	(HARTMANN (L.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
	(MAURICE (J.)
	(PLAS (F.)
	(RICHTER (G.)
	(AUSSANNAIRE (M.)
Pathologie médicale	(BOUR (H.)
	(BOUVIER (J.)
	(BOUVRAIN (Y.)

	MM.
Pathologie médicale.....	(BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. con CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.), m. com ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture.....	(JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	(LEVY (Mlle J.), pr. s. ch. BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	(PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.)
Physique médicale.....	GOUGEROT (L.), m. conf.
Pneumo-phthisiologie.....	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	(CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.), m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	(CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

	MM.
	(ABOULKER (P.)
	(AMELINE (A.)
Clinique chirurgicale.....	(HUGUIER (J.)
	(LEGER (L.)
	(OLIVIER (C.)
	(PADOVANI (P.)
	(POILLEUX (F.)
	(ROUX (M.)
	(VERNE (J.-M.)
	(HAGUENEAU (J.), pr.s.ch.
	(BOUDIN (G.)
	(CONTE (M.)
Clinique médicale.....	(DOMART (A.)
	(MILLIEZ (P.)
	(PERRAULT (M.)
	(RAMBERT (P.)
	(THIEFFRY (S.)
	(TURIAF (J.)
Clinique neuro-rhumatologique	SEZE (S. de)
	(GRASSET (J.)
	(LEPAGE (F.)
Clinique obstétricale.....	(MAYER (M.)
	(MERGER (R.)
	(RAVINA (J.)
	(DESVIGNES (P.)
Clinique ophtalmologique.....	(OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV.- PROFESSEURS DETACHES
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES
MM.

Bactériologie	HAUDUROY (P.), Pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.), Pr. à t.pe
Pathologie chirurgicale.....	RUDDLER (J.), Pr. s. ch

Secrétaire général de la Faculté..... Mr. LENA (J.)

Secrétaires

Mme BEURLAND (H.),
Mlle CHAINTREUIL (G.),
Mlle HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction
de la Bibliothèque..... M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs..... Mlles DUMAITRE (P.),
GOICHON (A.M.)

Bibliothécaires

Mme CONTET (J.)
Mlles LAURENT (H.),
LE NOIR (G.),
QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent
être considérées comme propres à leurs auteurs et
qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni
improbation.

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Il m'a toujours guidé avec sollicitude, m'a conseillé avec bienveillance.

Il accepte maintenant d'inspirer et de présider cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma très respectueuse reconnaissance pour l'amicale protection qu'il m'a toujours accordée.

A Monsieur le Docteur Guy TARDIEU

Médecin des Hôpitaux

A côté du chercheur et du maître dont l'enseignement me fut si précieux, j'ai trouvé en lui un contact particulièrement humain.

Qu'il veuille bien accepter toute ma gratitude.

A Monsieur le Professeur KOURILSKY

Qui m'accueille dans son
service,

En hommage respectueux.

Au Docteur Jacques CAEN

Dont l'amitié et les
connaissances m'ont permis
de m'initier à la coagula-
tion sanguine.

Au Docteur Bernard DAMOISEAU

Conférencier dévoué,
mais surtout fidèle ami.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Monsieur le Professeur PETIT-DUTAILLIS

Monsieur le Professeur H. BARUK

Monsieur le Professeur Agrégé BRISSAUD

Monsieur le Professeur Agrégé MATHE

Monsieur le Professeur Agrégé MEYER

Messieurs les Docteurs

LECHELLE, Médecin des Hôpitaux

BLANCHON, Médecin des Hôpitaux

GUIOT, Neurochirurgien des Hôpitaux

PERTUISET, Neurochirurgien des Hôpitaux

CHAVELET, Assistant des Hôpitaux

ROUGERIE, Assistant des Hôpitaux

PERRIN, Assistant des Hôpitaux

En remerciement pour leur enseignement.

A TOUS LES MIENS

AUX AMIS DE LA SOUS-COLLE

I n t r o d u c t i o n

L'hypoaccélérinémie congénitale entre dans le cadre des affections hémorragiques dues au déficit d'un facteur plasmatique de la coagulation.

Ces affections se caractérisent par un allongement du temps de coagulation, singulièrement du temps de thromboplastino- ou thromboformation, alors que le temps de saignement est normal.

Cliniquement, elles se traduisent par "une tendance au saignement" : épistaxis, ecchymoses, hématomes (qui sont plutôt le fait de l'hémophilie), hémorragies post-opératoires, post-traumatiques.

Pressentie par QUICK en 1943, l'hypoaccélérinémie est entrée dans sa phase clinique en 1947, lorsque OWREN en découvrit le premier cas et décrivit, à cette occasion, le facteur en cause :

Facteur V , ou Facteur labile
ou AC globuline , ou proaccélélerine.

OWREN donna le nom de "parahémophilie" à ce nouveau syndrome hémorragique.

Depuis cette date, 21 observations ont été publiées.

Nous nous proposons ici d'analyser quelques-

unes de ces observations, que nous rapprocherons de celle d'un cas découvert dans le Service du Professeur Jean BERNARD.

Au préalable, nous résumerons :

- Chapitre I : les données actuelles de la physiologie de l'hémostase ;
- Chapitre II : les moyens d'exploration.

Ensuite, nous exposerons :

- Chapitre III : les observations cliniques ;
 - Chapitre IV : l'analyse des observations et discussion ;
 - Chapitre V : le diagnostic et le traitement.
-

I.- PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

On sait la complexité des phénomènes de l'hémostase. Les mécanismes mis en jeu sont multiples. Elle se fait en trois temps, successifs mais intriqués.

1/- Temps vasculaire.

Une vaso-constriction va ralentir le débit sanguin, au niveau des vaisseaux lésés, permettant l'agglutination des plaquettes, donc la formation du caillot. On a pu dire qu'il s'agit là, par l'effet du système neuro-végétatif, d'une véritable "syncope locale" durant de quelques minutes à une ou deux heures.

Lorsque cette vaso-constriction cède avant que le caillot soit stable, l'hémorragie reprend.

2/- Temps plaquettaire.

Nous avons vu qu'il dépend du phénomène précédent. Il aboutit à la formation du "clou plaquettaire" dont la fonction est double :

- Il arrête transitoirement l'écoulement du sang ;
- Il amorce la coagulation :

a/- Facteur mécanique, il constitue une surface étrangère favorisant la coagulation ;

b/- Il représente une source de thrombo-plastine.

3/- Temps plasmatique, ou coagulation proprement dite.

Il assure une hémostase solide et durable. Le caillot formé obstrue les vaisseaux lésés et servira ensuite dans le processus de cicatrisation.

On pourrait ajouter un quatrième temps, qui est la "rétraction du caillot" ; phénomène plaquettaire important, il permet au caillot d'adhérer aux parois de la plaie, diminue la lumière des vaisseaux, prenant ainsi le relais de l'éphémère vaso-constriction initiale.

L'enchaînement rigoureux de ces temps successifs, leur intrication rendent compte de deux notions importantes et apparemment opposées :

- l'interdépendance des diverses phases, chacune ne se déroulant que si la précédente est normale ;

- la suppléance relative de ces diverses fonctions, la défaillance relative d'une phase pouvant être masquée par la suppléance des autres temps.

Cette suppléance relative explique :

- la possibilité de tests d'hémostase apparemment normaux ;

- le fait qu'un malade puisse demeurer de nombreuses années sans hémorragies, malgré un trouble grave de l'hémostase qui, longtemps latent, est révélé à l'occasion d'un traumatisme, d'une intervention chirurgicale

Il convient cependant de noter que l'altération grave d'un temps ne peut pas être compensée, non plus

que la défaillance de deux temps successifs, ni celle du troisième temps car, après elle, il n'y a plus de suppléance.

LA COAGULATION

Les découvertes fondamentales de A. SCHMIDT et MORAWITZ ont conduit à l'énoncé de la théorie classique, dite de Morawitz, sur la coagulation.

Elle précise :

- que la prothrombine, protéine plasmatique, se transforme en thrombine en présence :

- (- d'ions calciques,
- (- de thromboplastine ;

- que la thrombine agit sur une protéine plasmatique soluble, le fibrinogène, qui se transforme pour donner une protéine insoluble, la fibrine.

Sur ce mécanisme, demeuré à ce jour valable, viennent se greffer une série d'activateurs et d'inhibiteurs.

D'après OWREN, il y a trois étapes dans l'apparition des substances de la chaîne des réactions qui conduit en définitive à la fibrine :

- (- le contact,
- (- la thromboplastinoformation,
- (- la thrombinoformation.

1/- LE CONTACT du sang avec une substance étrangère provoque la destruction des thrombocytes,

- réalisé in vivo par la lésion tissulaire ;

- étudié in vitro par l'emploi de tubes en verre ou de perles de verre,
- ou évité par l'emploi de tubes siliconés, paraffinés.

Ce contact est indispensable à la formation de thromboplastine. La coagulation est très réduite en parois non mouillables et la prothrombine sérique résiduelle atteint un chiffre élevé dans ces conditions.

Récemment, de VRIES, MARGALIS, SOULIER et BIGGS ont montré que le facteur Hageman (facteur contact) initiait la coagulation en activant d'autres facteurs.

2/- THROMBOPLASTINOFORMATION.

C'est la phase la plus importante,

- par sa durée,
- par le nombre des facteurs qu'elle fait intervenir.

Elle résulte de deux sortes de facteurs :

- les facteurs thrombocytaires,
- les facteurs plasmatiques.

A)- Facteurs thrombocytaires.

Les plaquettes jouent un rôle essentiel. En leur absence, la quantité de thromboplastine formée est minime et la conversion de prothrombine en thrombine est retardée et incomplète.

On a pu distinguer plusieurs facteurs :

= Facteur I (ou "platelet accelerator globulin")

Ce n'est pas un facteur plaquettaire à proprement parler, mais seulement le résultat de l'adsorption, à la surface des plaquettes, de la proaccé-

lérine plasmatique (6 % environ de la proaccélérine totale).

= Facteur II : Il est moins thermolabile que le précédent. Isolé par WARE-FAHEY, il intervient seulement à la 3^{me} phase de la coagulation, accélérant la conversion de fibrinogène en fibrine.

= Facteur III : Responsable de l'activité prothromboplastique des plaquettes, il contribue à former, en présence des facteurs plasmatiques, une thromboplastine active.

= Facteur IV : Antihéparinique.

= Activité plaquettaire sérique (O'BRIEN) :

O'BRIEN a montré qu'il existait dans le sérum, après la coagulation, un facteur désigné par lui comme le "platelet like activity of serum", capable de corriger, in vitro, la consommation de prothrombine d'un plasma déplaquettisé.

Ce facteur, qui apparaît au cours de la coagulation, peut se former en l'absence des Facteurs antihémophilique A, antihémophilique B, V et VII, mais ne peut se former en l'absence de plaquettes.

Il est très diminué dans le sérum des thrombopénies et des thrombopathies (ALAGILLE et SOULIER).

B)- Facteurs plasmatiques.

a)- Facteur antihémophilique A (Facteur VIII - Thromboplastic factor A) -

C'est le plus anciennement connu. Son déficit est responsable de l'hémophilie classique. Du point de vue biochimique, il est thermolabile, non adsorbable par les adsorbants usuels ($\text{SO}_4\text{Ba} - (\text{PO}_4)_2\text{Ca}_3 - \text{Mg}(\text{OH})_2$).

Il est consommé pendant la coagulation, on ne le retrouve pas dans le sérum.

Il précipite avec le fibronogène (dans la méthode de recherche des protéines par précipitation fractionnée).

Il se trouve dans la fraction I par la méthode de COHN.

Il est activé par la thrombine.

Mme LARRIEU résume ainsi :

"Thromboplastinogène + Thrombine ----> Thromboplastinogène activé + Plaquettes ----> Thromboplastine".

b)- Facteur antihémophilique B (Facteur IX - Christmas Factor, Plasma thromboplastic component).

Il a été découvert en 1952, à peu près simultanément, par AGGELER et BIGGS).

Son déficit est responsable d'une affection hémorragique, génétiquement et cliniquement semblable à l'hémophilie classique, parfois désignée sous le nom de "maladie de Christmas" (nom de famille du premier malade observé par BIGGS et collab.).

Biochimiquement différent du facteur antihémophilique A,

- Il est thermostable, adsorbé par les adsorbants usuels.

- Il n'est pas consommé pendant la coagulation ; on le retrouve dans le sérum, en plus grande quantité même que dans le plasma.

- Il est activé par le contact ; la présence d'ions calciques est nécessaire.

c)- Facteur antihémophilique C (Plasma thromboplastic antecedent : PTA).

Il a été découvert par ROSENTHAL à propos d'un syndrome hémorragique. Son déficit donne un tableau différent de celui de l'hémophilie classique:

- Du point de vue génétique, il peut être transmis par le père ou la mère et touche les deux sexes.

- Du point de vue clinique, les hémorragies restent mineures.

- Du point de vue biochimique :

Il est thermolabile,
partiellement adsorbé par SO_4Ba et

$(\text{PO}_4)_2 \text{Ca}_3$,

peu ou pas consommé pendant la coagulation ; on le retrouve dans le sérum,

d)- Facteur antihémophilique D.

Il présente beaucoup d'analogie avec le facteur antihémophilique C (seul caractère de différenciation avec le 3^{me} facteur : il précipite par le sulfate d'ammonium à saturation).

Ce qui est le plus valable, en fait, est qu'un trouble de l'hémostase, lié à un déficit du facteur D, est corrigé par le plasma d'un malade porteur d'un déficit en facteur C (SPAET et AGGELER).

e)- Facteur Stuart ou facteur X.

Il a été étudié successivement par :

RUCKERT et ses coll. en 1955,
HOUGIE, BARROW et GRAHAM en 1956,
J. BERNARD, CAEN et BÉAUMONT en 1958.

Ses propriétés sont voisines de celles du facteur VII (proconvertine). Il est thermolabile, instable, adsorbé, mais, contrairement à la proconvertine, il intervient dans la thromboplastinoformation. Son déficit peut être congénital.

f)- Facteur V ou proaccélérine (Plasma AC globuline, Facteur labile de Quick).

La proaccélérine a été découverte en 1944 par OWREN.

C'est un facteur labile. Elle est aisément détruite par le chauffage (en 5' à 56° C.) ; elle disparaît facilement du plasma oxalaté au cours de la conservation (en 24 h. à 37° C. et en quelques jours à la température du laboratoire).

Elle n'est pas adsorbée par les adsorbants usuels. Les filtres de Seitz à 20 % d'amiante la laissent passer en totalité. La proaccélérine précipite à partir du plasma par le sulfate d'ammonium (à 45 % de saturation).

Ses caractères sont très semblables à ceux du facteur antihémophilique A.

Elle précipite dans le plasma avec les globulines II et III.

Elle disparaît du sang humain pendant la coagulation ; une heure après son début, le sérum en est dépourvu.

Pendant la coagulation, elle est activée par la thrombine en accéléérine ou facteur VI.

Contrairement au facteur VII, elle n'est pas affectée par l'administration de dicoumarine.

Par contre, l'allongement du Temps de Quick observé au cours d'un traitement par l'héparine est, en réalité, lié à un allongement isolé du temps de proaccélérine (la prothrombine et la proconvertine restant normales).

Comme le facteur antihémophilique A, la proaccélérine existe en beaucoup plus grande quantité dans le sang de boeuf ; aussi l'utilise-t-on comme source de proaccélérine.

Différents tests, effectués sur le sang normal et sur le sang de parahémophile (nous y reviendrons ultérieurement), ont permis de conclure que la proaccélérine est indispensable à la throm-

binoplastinoformation et à la thrombinoformation.

g)- Facteur Hageman.

Il existe, dans le plasma normal, sous une forme rendue inactive par la présence d'un ou de plusieurs inhibiteurs. A cette forme inactive serait due la fluidité du sang dans les vaisseaux. La mise en contact du sang (avec le verre, etc...) libère le facteur Hageman de ses inhibiteurs et le convertit en forme active.

Il formerait alors, avec le P.T.A., un complexe constituant le facteur antihémophilique C.

Il marque la phase initiale de la coagulation.

C)- Le calcium.

Les ions calciques sont indispensables à la formation endogène de la thromboplastine. Leur action semble s'exercer très tôt. Selon BERSAGEL, l'activation du facteur antihémophilique B résulterait de la formation d'un complexe, le "Ca-Christmas factor", retrouvé dans le sérum et plus actif que le facteur B.

D'après Madame LARRIEU, la formation de la thromboplastine endogène se développe en 6 à 8 minutes (90 % du temps de coagulation). Il y a interaction des facteurs antihémophiliques A, B, des plaquettes et du Ca^{++} , et la thromboplastine, en présence des facteurs V et VII, convertit la prothrombine en thrombine et, à son tour, le fibrinogène en fibrine.

On peut penser que :

a)- La modification initiale de la coagulation est déclenchée par une très faible quantité de throm-

bine (formée spontanément à partir de la prothrombine) qui active le facteur antihémophilique A, les plaquettes (?).

Le facteur antihémophilique B est activé par le Ca^{++} .

Il y a peut-être suppression d'un inhibiteur.

Quoi qu'il en soit, les facteurs antihémophiliques A et B, le Ca^{++} forment l'"Intermediate Product" (équivalent de l'extrait tissulaire).

b)- Le premier produit intermédiaire réagit ensuite avec la proconvertine, l'accélélerine, pour former la thromboplastine active.

On a constaté que :

a)- Le taux du facteur A dans la mixture (de BIGGS et DOUGLAS) influe non seulement sur la quantité de thromboplastine, mais aussi sur la vitesse de formation.

b)- Le taux du facteur B et de proconvertine influe sur la vitesse de formation de la thromboplastine, mais non sur la quantité totale et finale (Il faut que le taux de proconvertine soit $\geq 25\%$ pour qu'il y ait modification de la thromboplastinoformation).

c)- La proaccélélerine est indispensable à la thromboplastinoformation. Sa concentration modifie la quantité de thromboplastine formée, mais non la vitesse de formation.

3/- LA THROMBINOFORMATION.

A)- La proaccélélerine.

Nous verrons plus loin comment, d'après cer-

tains tests, on peut affirmer son action dans la formation de la thrombine.

B)- La proconvertine (Facteur VII : SPCA, co-thromboplastine).

C'est une protéine synthétisée dans le foie en présence de vitamine K (ce qui explique que les dicoumarines diminuent le taux de la convertine).

Elle est relativement stable. Son activité persiste dans le plasma vieilli.

Elle est adsorbée par SO_4Ba , CO_2Ba et les filtres de Seitz. La convertine apparaît tôt dans la coagulation (avant la disparition de la prothrombine).

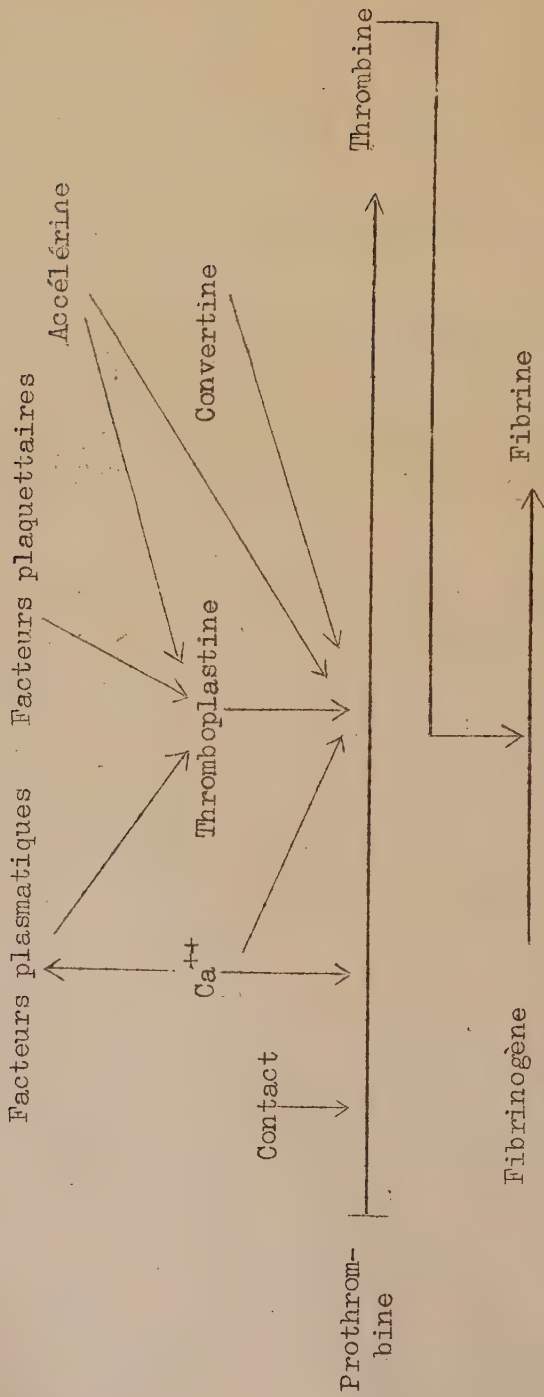
Sa formation est accélérée et accrue quand on augmente la vitesse de coagulation (agitation mécanique), ainsi que par l'adjonction de thromboplastine.

A l'opposé, elle est retardée par l'utilisation de surfaces siliconées et des anticoagulants.

Il semble que la convertine (et son précurseur) agisse dans l'activation précoce de la prothrombine par la thromboplastine en présence de Ca^{++} .

Elle est indispensable à la formation de la thrombine.

On peut tenter de résumer la coagulation dans le schéma, très simplifié, ci-dessous (p. 14) :



II.- METHODES D'EXPLORATION DE L'HEMOSTASE.

Il est indispensable d'en faire un exposé sommaire, car, du résultat des divers tests, dépend un diagnostic biologique précis.

Chacun des trois temps de l'hémostase peut être exploré séparément. Certains tests explorent simultanément plusieurs temps.

Nous citerons seulement les tests qui ont trait aux temps vasculaire et plaquettaire, pour développer davantage ceux qui explorent le temps plasmatique.

A)- EXPLORATION DU TEMPS VASCULAIRE.

1)- Mesure de la résistance capillaire, par le signe du lacet, ou mieux : la ventouse de Lavottay à l'avant-bras, ou contre-pression par brassard à 9 cm. de Hg.

2)- Mesure du temps de saignement : épreuve de Duke au lobule de l'oreille (les premières gouttes recueillies doivent avoir 1 cm.).

B)- EXPLORATION DU TEMPS PLAQUETTAIRE.

1)- Numération et étude de la morphologie des plaquettes (et des mégacaryocytes).

2)- Temps de saignement.

3)- Rétraction du caillot.

C)- EXPLORATION DU TEMPS PLASMATIQUE.

On distinguera :

- les tests d'exploration de la coagulabilité globale,

- les tests d'exploration analytique de la coagulabilité.

a)- Exploration de la coagulabilité globale.

1/- Temps de coagulation (LEE et WHITE).

Il est mesuré dans deux tubes rincés préalablement au sérum physiologique (ou siliconés).

Ils sont mis à 20° (ou de préférence à 37°). La durée normale est de 8 à 15 minutes.

2/- Temps de HOWELL.

C'est le temps de coagulation du plasma oxalaté et recalcifié à 37° (0,5 cm³ de plasma oxalaté + 0,5 cm³ de Cl₂Ca à 0,25 %).

Il est normalement de 1,5 à 2,5 minutes et ne dépasse pas 5 minutes.

3/- Temps de céphaline.

C'est le temps de coagulation du plasma centrifugé à haute vitesse, recalcifié en présence d'une suspension de céphaline d'origine cérébrale à 1 %.

4/- Test de tolérance à l'héparine (Méthode de SOULIER et LE BOLLOCH).

Il mesure le temps de coagulation en pré-

sence de quantités décroissantes d'héparine.

Il est plus sensible que les tests précédents.

b)- Exploration analytique de la coagulabilité.

1/- Temps de Quick standard.

Ce test, mis au point en 1935, consiste à étudier la coagulation d'un plasma oxalaté, recalcifié en présence d'un excès de thromboplastine tissulaire (extrait acétoné de cerveau de lapin ou d'homme) à 37°.

Ce temps mesure l'activité thrombinique du plasma et, comme on s'en est aperçu par la suite, il dépend :

- de la prothrombine,

et aussi :
(- de la proaccélérine,
(- de la convertine,
(- du facteur Stuart.

(Le taux du fibrinogène intervient, mais, comme il est le plus souvent normal, son étude a moins d'intérêt).

C'est dire l'importance des tests analytiques du "complexe prothrombique".

2/- Tests analytiques.

On met en présence tout ce qu'il faut pour assurer une coagulation dans les délais normaux, excepté le facteur que l'on désire étudier.

On peut ainsi avoir les temps :

(- de prothrombine vraie,
(- de convertine,
(- d'accélérine,
(- de facteur Stuart.

Ces résultats sont interprétés par rapport à ceux d'un plasma témoin, testé dans les mêmes conditions.

3/- Test de consommation de la prothrombine.

Etudié par QUICK en 1947, c'est J.P. SOULIER qui, en 1948, en montra toute la valeur dans l'hémophilie et certaines thrombopathies.

Toute modification de la formation endogène de la thromboplastine entraîne une diminution de la transformation de la prothrombine en thrombine. Normalement, il y a conversion totale et on ne trouve plus, dans le sérum, la prothrombine qu'à l'état de traces. La quantité de prothrombine résiduelle est d'autant plus importante que le trouble de la thromboplastinoformation est plus marqué.

Voici succinctement le procédé - Méthode de J.P. SOULIER.

On utilise un sérum vieux de 4 heures, conservé à 37°, qu'on additionne de thromboplastine. Après un temps de contact convenable (60 sec.), on décèle la thrombine formée en apportant une solution de fibrinogène standard (à 0,5 %) ou du plasma normal adsorbé par SO_4Ba et dilué au 1/2 dans une solution tampon de véronal acétate.

Le temps de coagulation du mélange est d'autant plus court que la quantité de prothrombine résiduelle est plus importante. Normalement, il est supérieur à 1 minute (dans l'hémophilie, par exemple, il peut être de 5 à 10 sec.).

Cette épreuve est plus sensible que le temps de coagulation pour déceler un trouble de la thromboplastinoformation. En effet, il faut une consommation de prothrombine de moins de 30 % pour que le temps de coagulation soit allongé.

Un trouble dans la consommation de la prothrombine traduit toujours un défaut de la thrombo-

plastinoformation ; mais l'absence de modification de ce temps n'autorise pas à affirmer qu'elle est normale. De plus, il s'agit d'un test global, qui ne permet pas de rattacher ce trouble au déficit de tel ou tel facteur thromboplastique, d'où l'intérêt des tests suivants.

4/- Temps d'activité thrombo-plastinogène.

Décrit par QUICK et HUSSEY, c'est une modification du test de consommation de prothrombine.

Si on ajoute au sang, avant la coagulation, un peu de suspension d'extrait de cervelle de lapin chauffée à 60° (équivalent d'un extrait plaquettaire), on corrige un éventuel trouble de consommation de prothrombine d'origine plaquettaire.

Le test est perturbé (temps de 8 à 13 sec. pour un temps normal supérieur à 15 sec.) quand le trouble est d'origine plasmatique.

La méthode en un temps d'OWREN dérive de la précédente. On ajoute tous les accélérateurs nécessaires à la coagulation, sauf la prothrombine qui est la seule variable.

5/- Les épreuves croisées.

Cette méthode, classique et simple, consiste à étudier le temps de HOWELL - et de la consommation de prothrombine du plasma à tester - par des réactifs connus, mélangés à parties égales.

On a pu ainsi diagnostiquer les différentes hémophilies, comme le résume le tableau suivant (p. 20).

Mais cette méthode ne peut être employée quand le déficit est mineur, ni lorsque le temps de HOWELL et la consommation de prothrombine sont normaux.

REACTIFS DE CORRECTION							
Hémophile	Plasma A	Plasma B	Plasma C	Plasma normal	Sérum normal	Plasma adsorbé SO ₄ Ba	Sérum adsorbé SO ₄ Ba
A	-	+	+	+	-	+	-
B	+	-	+	+	+	-	-
C	+	+	-	+	+	+	+

6/- Dosage spécifique des facteurs anti-hémophiliques.

Décrit en 1953 par J.P. SOULIER et Madame LARRIEU. On utilise comme réactif un plasma d'hémophile A, B, C, rendu incoagulable par centrifugation à haute vitesse et à froid.

On mesure comparativement les temps de coagulation obtenus par addition

- { - du réactif, en présence d'un excès plaquettaire, chauffé à 64°,
- { - de chlorure de calcium en quantité optima,
- au plasma à tester, dilué au 1/20,
- à un plasma témoin, d° .

Par exemple, un hémophile A donne un temps analogue à celui du témoin

- avec le réactif B,
- avec le réactif C.

Mais, avec le réactif A, les temps sont d'autant plus longs que le déficit est plus important.

Ce qui permet le diagnostic d'hémophilie quand

- le temps de coagulation,
- le temps de Howell,

- la consommation de prothrombine, sont à la limite de la normale.

7/- "Thromboplastin generation test", mis au point en 1953 par BIGGS et DOUGLAS.

On utilise une "mixture d'incubation" contenant, à parties égales, tous les éléments nécessaires à la thromboplastinoformation, c'est-à-dire :

- thromboplastine plaquettaire :
 - (Sang citraté, centrifugé,
 - (Plaquettes lavées trois fois remises en suspension dans du sérum physiologique.
- (Proaccélérine
 - (Facteur A.H.A.
 - (Facteur A.H.C.
 - (Plasma pauvre en plaquettes, adsorbé par SO_4Ba
- (Facteur A.H.B.
 - (Facteur A.H.C.
 - (Facteur Stuart
 - (Sérum dilué au 1/10^{me}

On met à incuber à 37° :

0,3 ml. de suspension plaquettaire

0,3 ml. de plasma adsorbé

0,3 ml. de sérum

Mélange recalcifié par Cl_2Ca (M/40).

On prélève toutes les minutes 0,1 cc. de la mixture, que l'on ajoute à 0,1 cc. de plasma normal déplaquettisé et à 0,1 cc. de Cl_2Ca .

On porte :

- en abscisses les temps d'incubation,
- en ordonnées les temps de coagulation.

On obtient une aire de thromboplastinoformation normale dont le maximum est atteint en 6 ou 10 minutes.

Pour apprécier la thromboplastinoformation du sang à tester, il suffit de remplacer, dans la

mixture d'incubation, tout ou partie des éléments normaux par les éléments pathologiques.

Il est remarquable que, lors de la mise au point du test, on pouvait de cette façon diagnostiquer un déficit en proaccélérine ou en facteur hémophilique A.

Actuellement, la multiplicité des facteurs fait que les résultats de ce test doivent être interprétés à la lumière des résultats donnés par les autres méthodes.

8/- Recherche d'un anticoagulant circulant.

On étudie les temps de coagulation :

- d'un plasma normal témoin,
- du plasma à tester,
- du mélange, à parties égales, des deux plasmas précédents.

La présence d'un anticoagulant allonge, plus ou moins, le temps du mélange par rapport à celui du témoin seul.

Dans certains cas, on sensibilisera la réaction,

- soit en faisant un mélange en proportions variables,
- soit en laissant le mélange 1 heure à 37°, pour laisser apparaître un inhibiteur à action progressive.

Telles sont les principales méthodes d'exploration de l'hémostase. Il est bien évident que ce n'est là qu'un résumé, car il existe de nombreuses variantes selon les différents auteurs.

III.- LES OBSERVATIONS CLINIQUES

Dans ce chapitre, nous allons étudier quelques observations cliniques de malades atteints d'hypo-accéléринémie congénitale (principalement celle d'un cas découvert dans le Service du Pr. Jean BERNARD), les comparer et tenter d'en déduire quelques faits d'ordre biologique concernant la proaccélérine.

°
° °

1)- OBSERVATION PRINCEPS : OWREN, 1947.

Il s'agit d'une femme de 29 ans, hospitalisée pour une tendance anormale aux hémorragies.

Ses parents, ses 8 frères et soeurs sont tous en bonne santé et vivants. Il n'y a pas d'hémophilie dans la famille.

Les troubles hémorragiques ont commencé à 3 ans $\frac{1}{2}$ par une épistaxis importante, ayant duré 5 jours et entraîné une perte de conscience.

Au décours de la maladie, l'enfant devint aveugle et ne retrouva la vue à droite que six mois plus tard.

Aucun test de l'hémostase ne fut alors pratiqué.

A 4 ans $\frac{1}{2}$, nouvelle épistaxis, nécessitant l'hospitalisation. On trouve alors un temps de sai-

nement normal, mais un temps de coagulation du sang total de 70 minutes.

Depuis, durant son enfance, son adolescence, cette malade a eu de fréquentes épistaxis plus ou moins graves, des ecchymoses, à la puberté des mé-norragies, dont l'une d'elles a nécessité une trans-fusion ; elle fut hospitalisée en 1942 pour une hématurie.

L'examen clinique (1943) est négatif, si ce n'est des ecchymoses réparties sur tout le corps, mais pas de pétéchiés. Rate et foie normaux. Uri-nes normales. (Cette malade n'a jamais eu d'hémar-throse).

Examen du sang :

Hb : 98 p. 100 - G.R. 4.500.000 - G.B. 7.000 - Plaquettes 400.000 - Aspect normal.

T. de S. (Méthode de Duke) : 4 à 5 minutes.

T. de C. du sang total : 15 minutes (N : 2 à 5 minutes).

T. de C. du plasma oxalaté et recalcifié : 350 secondes (N : 80 à 120 secondes).

Rétraction du caillot : Normale.

Temps de Quick : 70 à 80 secondes (N : 15 à 20 secondes).

"Il semble normal de conclure que cette dia-thèse hémorragique était due à un déficit en pro-thrombine ...

"Or, à un tel degré, l'hypoprothrombinémie ne se voit que dans les cas d'avitaminose K ou dans de graves atteintes hépatiques ; or, un examen clinique complet, comprenant l'étude des fonctions hépatiques, de l'estomac, du tractus intestinal, des voies bi-liaires, ne révéla aucune atteinte, ni aucune lésion, et de grosses doses de Vitamine K n'eurent aucun effet. A la lumière de ces faits, il fut naturel de douter de la méthode de Quick... On ne parvint pas à corriger son défaut par adjonction de Prothrom-bine ; en revanche, le temps de coagulation se norma-lisa par adjonction au sang d'une petite quantité de

plasma normal dont on avait éliminé la Prothrombine par adsorption ; par suite, on obtint, à partir de plasma exempt de Prothrombine, un facteur coagulant inconnu jusqu'à cette date et qui manquait dans le sang de cette malade.

"Cette substance, dénommée tout d'abord facteur V, est connue aujourd'hui sous le nom de proaccélélerine

"Le symptôme pathologique produit par un manque de proaccélélerine a été appelé parahémophilie. Il ne semble pas héréditaire.....".

2)- OBSERVATION de FRANK, BILHAN, EKRE, 1950.

C'est un homme de 29 ans, qui est hospitalisé pour ablation d'un calcul rénal. Mais la diathèse hémorragique est connue depuis la plus tendre enfance (la moindre plaie entraînant une hémorragie importante).

A 2 ans $\frac{1}{2}$, épistaxis qui dure deux jours.

Hémorragie à chaque avulsion dentaire.

Trois ans auparavant, hématurie.

Examen clinique : est entièrement négatif ; pas de pétéchie ; ni ecchymose, ni hémarthrose.

Enquête familiale :

Un frère serait mort d'épistaxis alors qu'il était enfant.

Le père a également des épistaxis importantes.

Examen du sang :

Plaquettes : 344.000 - Temps de saignement : 6 minutes - Temps de coagulation : 16 minutes - Temps de Quick : 47" - 80".

Le temps de Prothrombine est abaissé par une transfusion à 27", puis 49", etc...

L'effet majeur de la transfusion dure de 4 à

à 12 heures.

(Pour un temps de Prothrombine à 47"/50", les hémorragies ne se produisent pas ; le malade commence à saigner entre 60" et 80". Le sang frais total, ou le plasma, abaissent le temps de 20" à 30").

Le plasma du malade corrige in vivo un hémophile vrai. Un plasma d'hémophile, déprothrombiné, abaisse fortement le temps de Quick de ce malade.

3)- OBSERVATION de DE VRIES, MATOTH, SHAMIR, 1951.

Meur K..., enfant de 7 ans, fut admis dans le Service pour hémorragies après extraction dentaire. L'hémorragie dura deux jours.

Auparavant, l'enfant avait eu plusieurs hémorragies, causées par des traumatismes minimes.

L'examen clinique est négatif. On remarque seulement un syndactylisme du 2me et du 3me orteil.

Enquête familiale :

Révèle que les membres de la famille sont atteints de cette tendance aux hémorragies.

Il est à noter que l'aîné n'a pas de troubles hémorragiques ni de syndactylisme.

Le deuxième a seulement un syndactylisme.

Les cinq autres (dont notre malade et une fille) ont un syndactylisme et un saignement prolongé pour plaies minimes.

Les parents ne sont pas atteints de diathèse hémorragique ni de syndactylisme.

Un frère de la mère a un syndactylisme et des épistaxis fréquentes.

Examen hématologique du malade et de deux de ses frères :

M. 7 ans : T. de S = 7' - T. de C. = 14'

T. de Quick = 20" / 14"

M. 15 ans: T. de S. = 2,5' - T. de C. = 7'

T. de Quick = 22" / 13"
F. 11 ans : T. de S. = 1,5' - T. de C. : 10'
T. de Quick = 20" / 14"

Consommation de Prothrombine retardée.

4)- OBSERVATION de STOLHMANN, HARRINGTON, MOLONEY,
1951.

La patiente, une jeune femme de 20 ans, fut admise à l'hôpital en Mai 1950 pour cholécystite aiguë.

Et c'est l'étude de ses antécédents qui a montré la notion d'hémorragies graves ayant nécessité des transfusions : à 8 ans après amygdalectomie, à 19 ans après un accouchement (par ailleurs normal) ; pas de saignement prolongé lors des plaies minimes, pas d'ecchymoses.

L'examen physique est négatif.

En s'appuyant sur les antécédents hémorragiques de la malade, la découverte d'un temps de Prothrombine prolongé (méthode en un temps), l'intégrité des fonctions hépatiques (clinique et biologique), il fut décidé de rechercher l'étiologie de cette diathèse hémorragique.

Examen du sang :

T. de S. = 2,5' - T. de C. = 14' - Plaquettes : 250.000 - Rétraction du caillot : normale.

T. de coagulation du sang des tubes siliconés : très allongé.

T. de Quick : 23"/15".

T. de prothrombine (par la méthode du plasma dilué) : prolongé, mais corrigé par l'addition de plasma normal déprothrombiné.

Aucun antécédent familial.

5)- OBSERVATION de BRENNAN, MONTO, SHAFER, 1952.

R. B... fut conduit à l'hôpital en 1949, âgé de 3 ans, pour des investigations de laboratoire à propos d'une maladie hémorragique grave dont il souffre depuis l'âge de 20 mois.

Celle-ci se manifeste par des saignements importants et prolongés pour des plaies légères de la peau ou des muqueuses, des ecchymoses spontanées et fréquentes.

L'examen clinique montre un enfant bien développé ; on remarque des ecchymoses disséminées sur tout le corps.

L'enfant a toujours eu un régime bien équilibré et non carencé en vitamines A et K.

Examen du sang :

T. de S. normal - T. de C. = 32' - Nombre et aspect des plaquettes normaux. Bonne rétraction du caillot.

T. de Quick de 43" / 12" -
Taux de Prothrombine à 13 p. 100.
Taux d'Accélérine à 6 p. 100.

Aucun antécédent familial n'est retrouvé.

6)- OBSERVATION d'ALEXANDER, GOLDSTEIN.

Il s'agit de 3 enfants atteints du même défaut de coagulation du sang.

= L'aînée M.G..., âgée de 17 ans, fut hospitalisée à la suite d'hémorragies multiples. Les premiers accidents remontent à l'âge de 5 ans, où une amygdalectomie avait provoqué une hémorragie impor-

tante (ayant nécessité plusieurs transfusions).

Depuis cette époque, épistaxis, ecchymoses, ménorragies, saignements prolongés pour la moindre coupure.

L'examen clinique n'apporte aucun renseignement. On remarque une pâleur généralisée, quelques ecchymoses.

Enquête familiale : Aucun antécédent, tant du côté maternel que paternel ; mais une soeur de 15 ans A.G..., et un frère de 4 ans J.G..., bien que n'ayant jamais eu de francs épisodes hémorragiques, ont les mêmes altérations de l'hémostase que leur soeur.

Voici un tableau récapitulatif :

	M. G.	A. G.	J. G.
Hémorragies	+++	0	0
Résistance capillaire	N	N	N
Plaquettes	N	N	N
T. de saignement	24'	24'	25'
T. de coagulation	35'		
	(N = 7' à 14')	36'	31'
Rétraction du caillot	N	N	N
T. de Prothrombine	54"		
	(N 15 à 16")	48"	45"
(Plasma témoin)			
Prothrombine U/cm3	< 5	< 5	< 5
sans addition Accéléérine			
Avec addition Accéléérine	100 à 180	168	180
	(N 200 à 300)		
Consommation Prothrombine	Retardée	Retardée	Retardée
<u>Effet sur le défaut de coagulation :</u>			
Plasma total	Correction totale		
Plasma S04Ba	" "		
Plasma Dicoumarol	" "		
Sérum normal	Sans effet	Sans effet	Sans effet
S.P.C.A.	" "	" "	" "
Vitamine K	" "	" "	" "
Transfusion	Correction pendant 24 heures		
Sang total	"	"	"

7)- OBSERVATION de HÖRDER, 1955.

En 1954, on hospitalise la malade, âgée de 27 ans, pour une hématurie isolée. On ne trouve pas, à l'examen radiologique, des signes de lithiase. La diathèse hémorragique est connue depuis l'enfance. (épistaxis, hémorragies après extraction dentaire, ayant nécessité plusieurs transfusions, deux grossesses tubaires avec graves hémorragies intrapéritonéales, ménorragies).

Aucun antécédent familial.

Examen du sang :

T. de S. = 4'30" - T. de C. = 12' - Plaquettes en nombre et d'aspect normaux. Rétraction du caillot normale.

Taux d'accélélerine : 3 p. 100.

Consommation de Prothrombine très retardée.

Il a été retrouvé un inhibiteur auto-accélélerine (Nous reviendrons sur ce fait ultérieurement).

8)- OBSERVATION de Patrick A... -

J. BERNARD, J. CAEN, BEAUMONT, LARRIEU, 1956.

Il s'agit d'un garçon âgé de 6 ans.

Hospitalisé dans le Service, non pour un syndrome hémorragique, mais pour une fièvre à 40°, inexpliquée, s'accompagnant de quelques signes rhinopharyngés, des douleurs articulaires, anorexie, asthénie, et c'est l'interrogatoire qui révèle l'existence d'ecchymoses faciles, d'épistaxis, une hémorragie après extraction dentaire ayant nécessité l'hospitalisation et une transfusion (1955).

L'examen clinique est entièrement négatif (sauf la trace d'anciennes ecchymoses) ; les tests hépatiques sont normaux.

Enquête familiale :

Absence de manifestations hémorragiques chez

le père ; mais, chez la mère, règles prolongées, ecchymoses, hémorragie grave du post-partum.

L'enfant n'a ni frère ni soeur.

Un cousin germain (du côté maternel) aurait facilement des ecchymoses.

Etude de l'hémostase :

Les tests ont été pratiqués à 4 reprises (à une semaine, puis un mois d'intervalle). Les résultats ont été constants.

Les tests furent aussi pratiqués chez le père et la mère.

Voici un tableau récapitulatif :

	Patrick A.	Père de Patrick	Mère de Patrick
Temps de saignement (Méthode de Duke)	3'30"	3'	3'30"
Résistance capillaire	Normale	Normale	10 cm. Hg
Chiffre et aspect des plaquettes	Normaux	Normaux	Normaux
T. de C. du sang total	17'-20'	9'-11'	10'-13'20"
du plasma recalcifié	4'30" et 7'15" / 2'		
Test de tolérance à l'héparine	31' / 10'30"	14' / 11'30"	13'20" / 11'30"
Recherche d'un anti-coagulant	0	0	0
Temps de Quick	40" / 12"	17" / 12"	12" / 12"
T. de Prothrombine	20" / 22"	22" / 20"	
T. de Proconvertine	19" / 22"	21" / 20"	
T. de Proaccéléline	55" / 21"	31" / 21"	
Facteurs antihémophiliques	6'30"/6'30"		
Consommation de Prothrombine :			
Méthode en 2 temps	+ 180"	+ 180"	+ 180"
Méthode en 1 temps d'OWREN	45" / 19"	70" / 18"	

Ainsi constate-t-on que la mère du malade, qui présente une tendance hémorragique, a des tests de l'hémostase normaux (à l'exception d'une résistance capillaire à 10 cm. Hg).

Mais que le père, dont l'histoire est négative, a un allongement du temps de Quick par déficit en proaccélérine (modéré) de 40 p. 100, ce qui explique qu'il reste infra-clinique.

Afin de confirmer l'existence du déficit en proaccélérine, il fut pratiqué plusieurs tests, que nous allons décrire :

= CORRECTION DU TEMPS DE QUICK ET DU TEMPS DE RECALCIFICATION IN VITRO.

Nous avons étudié la correction du temps de recalcification et du temps de Quick au moyen de différents plasmas et réactifs dont la teneur en proaccélérine était connue.

Dans tous les cas, la correction est proportionnelle au taux de proaccélérine du réactif employé.

Ainsi le plasma vieilli, le sérum humain vieilli, le plasma chauffé à 56° n'ont aucun pouvoir correcteur ; mais le plasma de boeuf, même adsorbé par SO_4Ba , ou filtré, ramène le temps de Quick et le temps de Howell à la normale; de même le sérum de boeuf (il y a de la proaccélérine dans le sérum de boeuf dont le sang, on le sait, en est très riche).

L'addition au plasma du malade du plasma de son père n'entraîne qu'une correction partielle, confirmant l'existence d'un trouble similaire, mais moindre.

= CORRECTION DU TEMPS DE QUICK PAR LE PLASMA NORMAL.

Nous avons mesuré les temps de coagulation d'un mélange à parties égales du plasma du malade et de plasma normal à différentes dilutions, en présence de thromboplastine et de Ca.

On obtient une courbe qui rejoint la normale

pour une concentration de plasma normal de 35 p.100.

= ETUDE DE LA THROMBOPLASTINOFORMATION.

Nous avons pratiqué le test de BIGGS et DOUGLAS avec le plasma de notre malade adsorbé par SO_4Ba .

La thromboplastinoformation est peu modifiée, mais la courbe obtenue est cependant nettement en dessous de celle donnée par un plasma témoin. Ce déficit est facilement corrigé par l'addition à la mixture d'une quantité de sérum de boeuf (source de proaccélérine).

On pourrait conclure que la proaccélérine ne joue qu'un faible rôle dans la thromboplastinoformation (D'ailleurs, VERSTRAETE a montré qu'elle n'était modifiée que pour des taux de proaccélérine bas : 3 à 6 p. 100). En fait, il faut tenir compte de l'activité "type proaccélérine" apportée par les plaquettes. Le Facteur I plaquettaire représente, selon HJORT, RAPAPORT, OWREN, 6 p. 100 environ de la proaccélérine plasmatique.

Pour apprécier la valeur réelle de la thromboplastinoformation, il faudrait remplacer, dans le test de BIGGS et DOUGLAS, la suspension plaquettaire par de la céphaline, ou par les plaquettes du malade.

Dans un deuxième temps, nous avons testé la thromboplastine formée dans une mixture normale (plaquettes, plasma adsorbé et sérum du témoin) sur un substrat constitué par le plasma de notre malade déplaquettisé. La courbe obtenue est nettement pathologique, traduisant ainsi l'importance du rôle de la proaccélérine dans la thrombinoformation.

= RECHERCHE D'UN INHIBITEUR SPECIFIQUE ANTI-PROACCELERINE.

Dans l'observation qu'il rapporte, HÖRDER (Cf.

plus haut) a constaté que l'incubation à 37° C. du plasma de la malade et de facteur V isolé (ou de plasma normal) conduit à l'inactivation rapide (de 80 % à 20 % en 10 minutes) du Facteur V.

HORDER conclut à la présence d'un inhibiteur spécifique congénital.

Nous avons vérifié, chez notre malade, l'absence d'un inhibiteur de ce type ; nous avons, pour ce faire, pratiqué des dosages de proaccélérine à des intervalles variant de 0 à 120 minutes sur un mélange à parties égales de plasma normal et de plasma de notre malade, et d'autre part de plasma normal et de plasma chauffé à 56° C., mélanges laissés à 37° C.

Les courbes obtenues sont parallèles, permettant d'affirmer l'absence d'un inhibiteur spécifique.

Mais, depuis, HORDER a démontré l'existence d'un inhibiteur anti-accélérine ayant les mêmes caractéristiques que celui de son malade, dans un plasma normal privé de proaccélérine par vieillissement (Il n'existerait pas dans le sérum normal ou le sérum vieilli).

Cet inhibiteur semble différent de celui décrit par KINGSLEY dans le plasma des parahémophiles, dans le plasma vieilli et même dans le plasma normal qui ne possède qu'une action anti-facteur VI, et n'agit pas contre la proaccélérine (d'ailleurs, son existence est difficile à prouver, car le facteur VI est très instable chez l'homme).

= ETUDE DE L'ACTIVITE PROACCELERINE DES PLAQUETTES.

Nous avons dosé l'activité proaccélérine des plaquettes avec la méthode en un temps d'OWREN, chez un sujet normal et chez notre malade, et pour cela nous avons isolé les plaquettes par double centrifugation.

Le culot plaquettaire est lavé au sérum physiologique et centrifugé de nouveau ; ceci 8 fois de suite.

Ce dosage a été pratiqué avant tout lavage, puis après chaque centrifugation. En voici les résultats :

- Les temps d'activité proaccélérine des plaquettes témoins s'allongent très modérément au cours des lavages successifs.

- Les temps obtenus avec les plaquettes du malade sont constamment allongés, traduisant la diminution du Facteur I plaquettaire.

Mais si l'on fait incuber à 37° C. pendant 30 minutes les plaquettes de notre malade ayant subi 6 lavages successifs, dans un plasma normal déplaquettisé, il se développe une activité du type proaccélérine, analogue à celle trouvée chez le témoin et qui persiste également après lavage.

Le Facteur I n'est donc pas un facteur plaquettaire proprement dit, mais plutôt le résultat d'une adsorption à la surface des plaquettes de la proaccélérine plasmatique. Cette adsorption persiste après 8 lavages.

L'absence d'activité proaccélérine des plaquettes, dans le cas d'hypoaccélérinémie, est liée, non à un trouble plaquettaire, mais au trouble plasmatique.

TABEAU COMPARATIF DES OBSERVATIONS PUBLIÉES

Date	Auteurs	N ^{bre} de cas	Sexe	Age	Hémorragies		Caractère familial	T.S. min.	T.C. min.	Pla- quettes	Rétract- tion	Temps Quick sec.	Accélé- rante	Consommation Prothrombine
1947	OWREN	1	F	29	Degré	Type	-	4,30	25	400.000	+++	70/15		
1950	HAUSER	2	M M			Epistaxis Ecchymoses Hématomes	+ frères +							
1950	MARX	1	F	24			-							
1950	FRANK, BILHAN, EKRE	1	M	29	+	Epistaxis Hématuries Extr. dent.	+	6	7- 16	344.000		47/80		
1951	DE VRIES, MATOTH, SHAMIR	3	M M F	7 15 11	+++ + +	Gingivor. Ext. dent.	+ Frères et sœur +	7 2,5 1,5	14 7 10	186.000 201.000 190.000	+++ +++ +++	20/14 22/13 20/14		Retardée Retardée
1951	STOHLMAN, HARRINGTON, MALONEY	1	F	20	+	Hémorr. post-opér.	-	2,5	14	250.000	+++	23/15	150"/50	Retardée
1951	ALEXANDER, GOLDSTEIN	3	F F M	17 15 4	+++ - -	Epistaxis Ecchymoses Hémor. sect. Hémor. post- opératoire	+ + +	32 24 25	45 36 31	230.000 N N	+++ +++ +++	54 à 67/15 48/15 45/15	> 5 > 5 > 5	Retardée Retardée Retardée

1952	BRINK, KINGSLEY	3	F	27	+++	Epistaxis	+	Frères & S.	1 à 6	7-14	570.000	+++	40 à 55/12 40/12 52/11		
			F	32	+	Ext. dent.	+								
			M	13	+	Hémor. sec. Ecchymoses	+								
1952	BRENNAN, MONTGOMERY, SHAFFER	1	M	3	+++	Hémor. sect. Ecchymoses	-		N	32	320.000	+++	43/12	6	
1953	REDNER, SCALETTER, WEINER	1	F	5	+++	Epistaxis Hémat. Hém. post-opér.	-		3	21-29	340.000	+++	31 à 52/14	Très retardée	
1953	OWREN	1	M	5	+	Ecchymoses	+			N			50 à 60/30	35	
1953	HENRI, KRAUSS	2	M	1	++	Hématomes	+		2,45	270	248.000	+++	63/15	6	
	OWEN		M	8	++	Hém. sect.	+		2,45	330	250.000	+++	34/15	17	
1954	COOPER	1	M	47	+	Hém. p.-op. Hém. sect.	+		5	7-12	199.000	+++	40/18	3	Retardée
1955	LEWIS, FERGUSON	1	F	3	+	Ecchymoses Hém. sect.	+		N	39	368.000	+++		0	Retardée
1955	SACKS, BACCUGLIA	2	M	7	+++	Epistaxis Ecchymoses	+	Frères	5,30	2848	883.000		110/15	>1	Retardée
			M	2,5	+++	Hémor. sect.	+		3	40	1085000		102/15	>1	Retardée
1954	FIELD, WARE	1	F	18	+++	Ecchymoses Hémor. sec. Hém. post- opérat.	+	parents cous. germ.							Très retardée
1955	HORDER	1	F	27	+++	Hémor. sec. Ext. dent. Hématuries	+		4,30	12	230.000	+++		3 (inhibi- auto- accélé- rine)	Très retardée

IV.- ANALYSE DES OBSERVATIONS - DISCUSSION

On peut étudier les observations précédemment rapportées et celles trouvées dans la littérature (Cf. le tableau) sous deux aspects :

- {- clinique
- {- et hématologique.

A)- ASPECT CLINIQUE

L'hypoaccélérinémie congénitale peut se présenter essentiellement sous deux aspects :

1)- Celui d'un grand syndrome hémorragique rappelant l'hémophilie.

C'est le cas de l'observation princeps décrite par OWREN.

Il s'agit souvent d'un malade dont les troubles hémorragiques seront révélés tôt dans l'enfance : hémorragies (post-opératoires, épistaxis, ménorragies), parfois même hématuries, d'importance telle qu'elles mettent la vie en jeu et nécessitent des transfusions.

2)- Celui d'un syndrome hémorragique mineur (ce peut être même une découverte fortuite de laboratoire), représenté uniquement par un saignement prolongé des plaies banales de la peau et de muqueuses, des ecchymoses. C'est le cas de notre

malade.

Du point de vue familial, il est fréquent de retrouver, chez les parents, les collatéraux, les descendants d'un malade atteint de parahémophilie, un déficit modéré, mais certain, de proaccélérine, sans histoire hémorragique.

Dans notre cas, le père était porteur d'un déficit modéré en proaccélérine (45 à 50 p. 100).

ALEXANDER rapporte le cas de 3 frères et soeur atteints des mêmes troubles de l'hémostase, dont un seul avait eu des hémorragies.

Ce qui peut être expliqué, selon BRINK et KINGSLEY, par la transmission de la tare selon un mode dominant à pénétrance incomplète :

- l'homozygote seul présente un syndrome hémorragique ;

- l'hétérozygote présente seulement un taux d'accélérine abaissé sans manifestation clinique.

La tare peut donc exister, chez les différents membres d'une même famille, à des degrés variables, contrairement à ce que l'on a observé dans l'hémophilie vraie où la tare se transmettait dans une même famille au même degré : hémophilie sévère ou hémophilie atténuée (BRINKHOUS, BEAUMONT, J. BERNARD).

B)- ASPECT HEMATOLOGIQUE - LES TESTS DE L'HEMOSTASE.

1/- Temps de saignement.

Souvent normal, il est parfois allongé comme chez les 3 malades d'ALEXANDER (même chez ceux qui n'ont pas présenté de manifestations hémorragiques), parfois chez un seul (comme dans le cas rapporté par DE VRIES), dont le syndrome hémorragique était sévère alors que, dans les deux autres cas, où le syndrome hémorragique était mineur, le temps de saignement était normal.

ALEXANDER propose, pour expliquer ce fait, l'hypothèse suivante : La thromboplastine jouerait un rôle dans l'arrêt du saignement à l'oreille. Dans l'hémophilie, cette thromboplastine tissulaire est efficace et le temps de saignement est normal ; elle ne suffit pas dans la parahémophilie, l'accélélerine intervenant dans un temps ultérieur de la coagulation et la thrombine ne peut se former en son absence.

Personnellement, nous avons pu constater, chez notre malade, que le résultat obtenu était fonction de la profondeur de l'incision (une incision profonde fait intervenir les premier et troisième temps de l'hémostase). Nous ne pensons pas qu'il faille interpréter tous les allongements du temps de saignement constatés par les différents auteurs, dans la parahémophilie, de cette manière. Cependant, il faut répéter les examens avant d'affirmer un trouble vasculaire.

2/- La fonction plaquettaire.

Le nombre, l'aspect des plaquettes, la rétraction du caillot, dans tous les cas, ont été trouvés normaux.

Quant à un déficit du Facteur I plaquettaire, nous avons montré plus haut que ce n'était qu'un déficit en proaccélélerine adsorbée à la surface des plaquettes.

3/- Consommation de prothrombine.

Dans tous les cas où elle a été étudiée, elle a été trouvée constamment perturbée. Ce trouble parfois très net est souvent modéré (40 p. 100). Dans notre cas, il n'a pu être mis en évidence que par la méthode en un temps d'OWREN (avec un excès de proaccélélerine). Dans le cas de DE VRIES, elle était plutôt retardée que perturbée.

Cette modification plus ou moins importante,

mais constante, de la consommation de prothrombine traduit le rôle essentiel de la proaccélérine dans la conversion de la prothrombine.

Le lieu exact de son action est encore mal précisé.

Selon BIGGS, le Facteur V est indispensable à la formation de la thromboplastine plasmatique active et, comme tel, fait partie de la mixture d'incubation.

Dans le cas de notre observation, la courbe obtenue est plus pathologique si l'on supprime la proaccélérine du substrat que si le Facteur V est absent de la mixture.

Mais, dans tous les cas, il n'est pas tenu compte de l'apport plaquettaire. C'est pourquoi il est intéressant de reporter les conclusions de HÖRDER sur le "thromboplastin generation test" dans le cas de parahémophilie : la courbe de thromboplastinoformation est obtenue avec le plasma du malade (proaccélérine à 3 p. 100) en présence de plaquettes normales, est pathologique et plus encore en présence de plaquettes du malade.

Le Facteur V est donc indispensable à la thromboplastinoformation endogène.

V.- DIAGNOSTIC - TRAITEMENT

A)- DIAGNOSTIC POSITIF

La clinique offre d'importants signes de présomption :

- Notion d'antécédents familiaux,
- Apparition relativement précoce de troubles (première enfance),
- Caractère provoqué des hémorragies.

Mais ce sont les données du laboratoire qui assurent le diagnostic :

- Allongement du temps de coagulation,
- Allongement du temps de Quick,
- Perturbation de la consommation de la prothrombine,
- Taux d'accélélerine bas (en général inférieur à 10 p. 100),
- Correction du trouble par les transfusions de sang frais.

B)- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

a)- Des maladies du premier temps de l'hémostase.

1- Hémogénie :

Les hémorragies sont spontanées ; mais outre la thrombocytopénie, l'irrétactilité du caillot, l'allongement du temps de saignement et un temps de

coagulation normal permettent le diagnostic.

2- Maladie de Villebrand : allongement isolé du temps de saignement.

3- Fragilité capillaire essentielle.

b)- Maladies de la coagulation proprement dite.

1- Fibrinopénie.

Diathèse constitutionnelle.

Rare. Elle apparaît précocement (nouveau-né).

Diathèse acquise : Dans certaines formes graves d'insuffisance hépatique ou des cancers généralisés (WIPPLE, JURGENS, FAVRE, GILLY).

Le temps de saignement peut être normal dans les hypofibrinémies.

Le temps de coagulation peut être indéfini (dans les hypofibrinémies, il se forme dans les délais normaux des micro-caillots).

La consommation de prothrombine est rapide.

Le dosage pondéral de la fibrine la montre absente et la courbe électrophotométrique montre un abaissement de la hauteur h.

2- Fibrinolyse.

Elle consiste en une redissolution anormalement rapide du caillot.

Elle peut être mise en évidence par les pesées successives de fibrine.

Elle a pu s'observer dans :

- les états de shock,
- les suites opératoires des interventions de chirurgie thoracique,
- les hémorragies du post-partum,
- les incompatibilités Rhésus,
- à la phase terminale des cirrhoses du foie.

3- Hypoprothrombinémie :

Diathèse hémorragique familiale et congénitale frappant les deux sexes, pouvant donner des hémarthroses.

Elle est exceptionnelle ; QUICK en a décrit 2 cas certains.

Le plus souvent, elle est acquise.

= L'hypoprothrombinémie temporaire du nouveau-né est la plus fréquente. Elle cède à l'administration de la vitamine K (elle se traduit par des hémorragies du cordon, moelena, hémorragie méningée). Il existe d'ailleurs, le plus souvent, une hypoconvertinémie associée sans modification de l'accélé-rine.

= L'hypoprothrombinémie acquise de l'adulte est due à une insuffisance hépatique (ou obstruction-fistule des voies biliaires), soit à un trouble de l'absorption intestinale. Enfin, elle peut être provoquée par l'usage du dicoumarol.

4- Hémophilie :

C'est une maladie héréditaire (caractère récessif lié au sexe masculin se transmettant par les femmes).

Les hémorragies sont provoquées ; ce sont plutôt des hémarthroses, des hématomes, des ecchymoses.

Le temps de saignement est normal.

Le temps de coagulation est très allongé, mais le temps de Quick est normal.

Perturbation de la consommation de prothrombine.

Mais le dosage des facteurs antihémophiles A et B permet le diagnostic.

5- Déficit en PTA :

Il s'agit d'une affection constitutionnelle,

familiale, héréditaire, atteignant les deux sexes.
(Selon ROSENTHAL : tare dominante).

Le tableau hémorragique est mineur.

Début plus ou moins tôt dans l'enfance.
Hémorragies toujours provoquées (ecchymoses, hémorragies post-opératoires, après avulsions dentaires, du post-partum).

Allongement plus ou moins important du temps de coagulation ; modification de la consommation de prothrombine ; mais le temps de Quick est normal.

Le plasma d'un malade atteint de déficit en PTA corrige celui d'un hémophile A ou B, ne corrige pas le déficit du plasma d'un malade atteint de déficit PTA (seul test de certitude).

6- Déficit en Facteur VII (parahémophilie d'ALEXANDER).

Cette diathèse hémorragique simule, comme l'hypoaccélérinémie, une hypoprothrombinémie.

Cliniquement, elle se présente de la même manière. Ce sont les examens analytiques de l'hémostase qui en permettent le diagnostic (allongement du temps de Quick n'est pas corrigé par l'adjonction de plasma de boeuf filtré).

Du point de vue thérapeutique, du sérum vieux amène une correction (de courte durée) de la diathèse. Ce qui présente un certain intérêt.

7- Déficit en Facteur Stuart.

Se présente cliniquement comme une hypoconvérinémie.

Allongement du temps de Quick (qui n'est pas corrigé par adjonction de plasma de boeuf -filtré sur Seitz- ni par le venin de vipère Russel).

Taux de prothrombine normal. Taux de pro-accélérine normal.

Trouble de la thromboplastinoformation dans

le test de BIGGS.

Si on remplace le sérum normal par le sérum malade, le sérum d'un malade atteint d'hypoconver-tinémie corrige le trouble.

8- Déficit en Facteur Hageman.

C'est une affection familiale, héréditaire (mode récessif), atteignant les deux sexes.

Il n'y a pas de troubles hémorragiques, mais troubles de l'hémostase. Temps de coagulation allongé, Temps de Quick normal, Trouble de la consommation de prothrombine.

Trouble de la thromboplastinoformation, si on associe sérum et plasma du malade, ce qui élimine l'hémophilie A et B.

CONCLUSIONS

L'étude d'un cas d'hypoaccélélerinémie congénitale (observé dans le Service du Professeur Jean BERNARD), des observations rares de la même affection publiées dans la littérature, nous a permis d'étudier le rôle du Facteur V (ou proaccélérine) dans la coagulation du sang.

Cette affection familiale, dont l'hérédité est dominante à pénétrance incomplète, a été décrite pour la première fois par OWREN en 1945 ; elle peut cliniquement se présenter sous des aspects variables. Les hémorragies sont généralement muqueuses et cutanées, avec quelquefois des hémarthroses et des hématuries. Leur importance a justifié la séparation des cas d'hypoaccélélerinémie congénitale en graves, moyens et latents.

Du point de vue "Tests de l'hémostase", les perturbations trouvées sont toujours identiques. Le temps de saignement est quelquefois allongé (ALEXANDER) ; l'allongement du temps de Quick est la règle ; le temps de coagulation est plus ou moins allongé ; l'épreuve de la consommation de prothrombine toujours perturbée.

Les tests analytiques montrent : un taux de proaccélérine bas ou très bas (1 à 10 %), des taux de prothrombine, de proconvertine et de Facteur Stuart normaux, ce qui traduit le rôle essentiel de la proaccélérine dans la formation de la thrombine,

où elle agit comme accélérateur.

D'autre part, le test de thromboplastinoformation de BIGGS et DOUGLAS est modérément perturbé en se servant du plasma adsorbé des malades ; ainsi, HARDISTY et HORDER ont-ils pu affirmer que la proaccélérine est indispensable à la thromboplastinoformation endogène.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,
J. SARRAILH

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,
L. BINET

Le Président
de la thèse,
J. BERNARD

B I B L I O G R A P H I E

ALEXANDER (B.) - AC Globuline et SPCA, deux facteurs plasmatiques de la conversion de la prothrombine,- Revue Hématol., 1952.

ALEXANDER (B.), GOLDSTEIN - Parahaemophilia in three seblings (Owren's disease) with studies on certain plasma components affecting prothrombin conversion.- Am. M. Med., 1952, 13.

ALAGILLE - Physiologie de l'hémostase.- Vie Médicale, 1954.

BERNARD (Jean) - Maladies du Sang.

BIGGS, DOUGLAS - The thromboplastine generation test.- J. Clin. Path., 1953, 6.

BRENNAN, MONTO, SHAFER - Hemorrhagic diathesis due to AC Globulin Deficiency.- Am. J. Clin.Path. 1952, 22.

BRINK, KINGSLEY - A familial disorder of blood coagulation due to deficiency of the labile factor.- Quart. J. of Med., 1952, 21.

CAEN, BERNARD (J.) - Syndrome hémorragique dû au défaut du facteur thromboplastique de Rosenthal.- Le Sang, 27, 1956.

CAEN, BEAUMONT, BERNARD (J.) - Déficit en Facteur Stuart. Etude biologique.- Rev. Etudes Clin. et Biol., III, 2, 1958.

- MORDE et SOKAL - Inhibitorenstudien bei familiarem Faktor V. Mangel - Acta Haemato. 1955, 14, 2.
- KINGSLEY - Familial Factor V deficiency, the pattern of heredity.- Quat. J. Med., 1954, 23.
- LARRIERU (J.M.) - La thromboplastinoformation.- Rev. Etudes clin. et biol., II, 6, 1957.
- LARRIERU, CAEN, GRENET, CAYLA, BERNARD (J.) - Hypoaccélélinémie congénitale (parahémophilie d'Owren).- Le Sang, 1956, N° 2, Tome XXVII.
- LAILLET (Michel) - Hypoprothrombinémies congénitales. Thèse, 1957.
- LEWIS (J.H.), FERGUSON - Hypoaccelerinemia. - Blood, 1955, 10.
- MELIS (Christiane) - Etude d'un cas de déficit en Facteur Hageman.- Thèse, 1959.
- OWREN (P.A.) - The coagulation of blood. Investigations on a new clotting factor.- Acta Med. Scand., 1947, 1.
- OWREN (P.A.) - Prothrombin and accessory factors.- Am. J. Med., 1953, 4.
- OWREN (P.A.) - Parahaemophilia. Hemorrhagic diathesis due to absence of a previously unknown clotting factor.- Lancet, 1947, 5.
- SOULIER (J.P.), LARRIERU - Nouvelles méthodes de diagnostic de l'hémophilie. Dosage des facteurs antihémophiles A et B.- Le Sang, 1953, 24.
- SOULIER (J.P.), LARRIERU - Etude analytique des temps de Quick allongés. Dosages de prothrombine, proconvertine, proaccélérine.- Le Sang, 1952, 23, 7.
- STOHLMAN, HARRINGTON, MALONEY - Parahaemophilia

(Owren's disease). Report of a case in woman with studies on others members of her family.- J. Lab. and Clin. Med. 1951, 38.

VAN GREVELD - Functional pathology of the platelets. Acta haematologica, 1954, 12.

VRIES (de), MATOTH, SHAMIR - Familial congenital labile factor deficiency with syndactylism.- Acta Haematol., 1951, 5.

